



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

20 JUIN 2003

Fait à Paris, le .....

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/3

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE <b>11 OCT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0212648</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>11 OCT. 2002</b>		Réservé à l'INPI <b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 26948-OX			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/>	N° <input type="text"/> Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation <input type="text"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Pays ou organisation <input type="text"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Pays ou organisation <input type="text"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 2 . . / 3 . .

REMISE DES PIÈCES DATE <b>14 OCT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI <b>0212648</b>		Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire		08 829 W / 260899	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>			26948-OX				
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>			Pays ou organisation				N°
			Date				
			Pays ou organisation				N°
			Date				
			Pays ou organisation				N°
			Date				
<b>5 DEMANDEUR</b>			CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)				
Nom ou dénomination sociale							
Prénoms							
Forme juridique							
N° SIREN							
Code APE-NAF							
Adresse	Rue	3, rue Michel Ange					
	Code postal et ville	75794	PARIS Cedex 16				
Pays			FRANCE				
Nationalité			FRANÇAISE				
N° de téléphone (facultatif)							
N° de télécopie (facultatif)							
Adresse électronique (facultatif)							
<b>5 DEMANDEUR</b>							
Nom ou dénomination sociale							
Prénoms							
Forme juridique							
N° SIREN							
Code APE-NAF							
Adresse	Rue						
	Code postal et ville						
Pays							
Nationalité							
N° de téléphone (facultatif)							
N° de télécopie (facultatif)							
Adresse électronique (facultatif)							
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>						<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>	
C. KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets						C. TRAN	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI



# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 3/3

REMISE DES PIÈCES DATE <b>11 OCT 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0212648</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 260899	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>			26948-OX		
<b>6 MANDATAIRE</b>					
Nom			KUEHM-CAUBERE		
Prénom			Catherine		
Cabinet ou Société			LES LABORATOIRES SERVIER		
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel					
Adresse	Rue	12, place de La Défense			
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex		
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>			01.55.72.60.00		
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>			01.55.72.72.13		
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>					
<b>7 INVENTEUR (S)</b>					
Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>			<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>		
Établissement immédiat ou établissement différé			<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance			<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>			<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  <b>C. TRAN</b>		

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne une nouvelle association entre un dérivé hétérocyclique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

5 L'obésité est un problème majeur de santé publique dans tous les pays développés. En progression constante également dans les pays en voie de développement, elle atteint une population de plus en plus jeune. L'obésité est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires et elle est associée avec une augmentation significative des  
10 risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non insulino-dépendant, de calculs vésiculaires, de dysfonctions respiratoires, d'ostéoarthrite, de plusieurs formes de cancer et de mort prématurée.

Chez les obèses, il a été démontré que la génération d'espèces oxygénées réactives libérées par les monocytes et les leucocytes était fortement augmentée par rapport à des sujets non obèses (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Les concentrations plasmatiques  
15 élevées de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) chez les obèses stimulent les processus inflammatoires (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) et sont responsables de la génération d'espèces oxygénées réactives par les leucocytes (Oncogene, 1998, 17, 1639-1651).

L'état pathologique de l'obésité est également associé à une augmentation de l'oxydation  
20 des lipides et des protéines qui peut être à l'origine de concentrations plasmatiques importantes d'acides 9 et 13 hydroxyoctadécadiénoïques (9-HODE et 13-HODE) (Totowa : Humano. Press., 1998, 147-155), index clés de la peroxydation lipidique (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Parallèlement, les capacités "antioxydantes" de l'organisme diminuent.

25 Chez les sujets obèses, il a été démontré que la prise alimentaire excessive génère des dommages lipidiques et protéiques importants. La surconsommation de calories chez les

obèses peut entraîner la génération de radicaux libres et les exposer à des lésions oxydatives importantes contribuant à maintenir l'état d'obésité.

Les marqueurs spécifiques de l'oxydation sont significativement diminués lors d'une diète de 48 heures ou d'une restriction calorique qui s'accompagne de la perte de poids (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

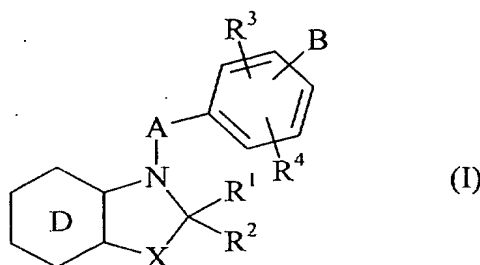
Une stratégie visant à réduire la "charge en oxydation" de l'organisme tout en favorisant les métabolismes lipidique et glucidique devrait conduire à une exacerbation des effets et par voie de conséquence à une perte de poids chez les sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale.

La présente invention concerne plus particulièrement l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique de l'organisme et un agent antioxydant.

Cette association est nouvelle et présente des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes dans le domaine de l'obésité.

Plus particulièrement, l'invention concerne l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique ayant une structure hétérocyclique et un agent antioxydant.

Les dérivés hétérocycliques favorisant les métabolismes lipidique et glucidique selon l'invention sont plus particulièrement les composés de formule (I) décrits dans la demande de brevet WO 01/57002 :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $\text{CH}_2$  ou  $\text{CH}^{\text{R}^2}$  (dans

lequel  $R'^2$  forme avec  $R^2$  une liaison supplémentaire),

- $R^1$  et  $R^2$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou dialkylamino ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou  $R^1$  et  $R^2$  forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino,  $R^2$  pouvant de plus former avec  $R'^2$  une liaison supplémentaire,

- A représente une chaîne alkylène ( $C_1-C_6$ ) dont un groupement  $CH_2$  peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement  $NR_a$  (où  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,

- B représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ou alkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués par un groupement  $R^5$ ,

par un groupement de formule (II) :  $\begin{array}{c} R^5 \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ R^6 \end{array}$  (II), ou par un groupement de

formule (III) :  $\begin{array}{c} R^5 \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ R^6 \end{array}$  (III),

dans lesquels :

la représentation  $\text{---}$  signifie que la liaison est simple ou double,

–  $R^5$  représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{C} - Z' \\ || \\ Z \end{array}$  dans lequel Z représente un atome de soufre

ou d'oxygène et  $Z'$  représente un groupement OR ou  $NRR'$ ,

– et  $R^6$  représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{C} - Z'' \\ || \\ Z \end{array}$  dans lequel  $Z''$  représente un groupement  $Z'$  ou R,

(où R et  $R'$ , identiques ou différents, représentent un groupement  $R''$  ou  $-C(Me)_2COOR''$  où  $R''$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkynyle ( $C_2-C_6$ )



linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, arylalkynyle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ), cycloalkyl( $C_3-C_8$ )alkyle( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié),

- $R^3$  et  $R^4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou  $NRR'$  (où R et  $R'$  sont tels que définis précédemment), ou  $R^3$  et  $R^4$  forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

- D représente :

un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement  $\begin{array}{c} R'^2 \\ | \\ CH \end{array}$  tel que défini précédemment,


ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique, ces noyaux étant non substitués ou substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou

différents, choisis parmi R, OR,  $S(O)_nR$ ,  $C(Z)R$ ,  $\begin{array}{c} OR \\ | \\ -CH-R' \end{array}$ ,  $C(Z)OR$ ,  $NRR'$ ,  $C(Z)NRR'$ ,  $\begin{array}{c} R \\ | \\ -C=N-OR' \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} R \\ | \\ -N-C(Z)R' \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} R \\ | \\ -N-C(Z)OR' \end{array}$  (où R,  $R'$  et Z sont tels que définis précédemment et n vaut 0, 1 ou 2), cyano, nitro ou atomes d'halogène,

étant entendu que :

- \* lorsque A représente un groupement  $CH_2$ , B ne peut représenter un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un groupement  $\begin{array}{c} -C-NRR' \\ || \\ Z \end{array}$ ,
- \* lorsque les groupements A et B sont en ortho l'un par rapport à l'autre sur le noyau benzénique qui les porte, B ne peut représenter un groupement alkénylène ( $C_2-C_6$ )

linéaire ou ramifié substitué par un groupement  $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{—Z'}$ ,

\* lorsque A représente un groupement  $\text{—CH}_2\text{—}$  $\text{—}$ , B ne peut représenter un groupement  $\text{—CH}_2\text{—COOH}$ ,

\* par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle, ces groupements  
5 pouvant être partiellement hydrogénés,

\* par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

10 les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $\text{C}_1\text{—C}_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $\text{C}_1\text{—C}_6$ ) linéaire ou ramifié, carboxy, formyle,  $\text{NR}_b\text{R}_c$  (dans lequel  $\text{R}_b$  et  $\text{R}_c$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{—C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano,  $\text{O—C(Me)}_2\text{COOR''}$  (où  $\text{R''}$  est tel que défini  
15 précédemment), ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

Encore plus préférentiellement, les dérivés hétérocycliques de l'association selon l'invention sont :

- 20       ➤ le 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle,
- l'acide 3-méthoxy-2-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-oxopropanoïque,
- le 2-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle,
- 25

- l'acide 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-méthoxy-3-oxopropanoïque,
- le 2-{4-[2-(6-[2-chlorophényl](méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzylidène}malonate de diméthyle,
- 5 ➤ le 2-{4-[2-(6-[(3-chlorophényl](méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle,
- le 2-{4-[2-(6-[(1,1'-biphényl]-4-yl(méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle,
- le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 10 ➤ le 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-(méthylamino)-3-oxopropanoate de méthyle,
- le 2-benzoyl-3-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-propénoate d'éthyle,
- 15 ➤ l'acide 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-*tert*-butoxy-3-oxopropanoïque,
- le 2-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-éthoxy]benzyl}-3-(méthylamino)-3-oxopropanoate de méthyle,
- le 2-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}-3-oxo-phénylpropanoate de méthyle,
- 20

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les agents antioxydants selon l'invention sont plus particulièrement des agents antiradicalaires ou piègeurs de radicaux libres, des agents antilipopéroxydants, des agents  
 25 chélatants ou des agents capables de régénérer les antioxydants endogènes comme le glutathion, la vitamine C ou la vitamine E, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique,

lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc...

L'agent antioxydant de l'association selon l'invention est plus préférentiellement représenté par des dérivés de quinones comme l'ubiquinone ou coenzyme Q<sub>10</sub>, qui agit en tant que piègeur de radicaux libres mais qui est également capable de régénérer de la vitamine E.

L'association préférée selon l'invention est le 2-{4-[(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl} malonate de diméthyle et le coenzyme Q<sub>10</sub>.

Par ailleurs, l'association selon l'invention entre un composé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant possède des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes : la demanderesse a en effet mis en évidence l'existence d'une synergie entre les deux composés de l'association permettant d'obtenir une réduction très significative de la masse grasse corporelle la rendant utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'obésité aux Etats-Unis atteint 20 % des hommes et 25 % des femmes. Sont considérés comme obèses les patients d'indice de poids corporel (IMC = poids (kg) / taille<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>)) supérieur ou égal à 30 (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47 ; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426). L'obésité (IMC ≥ 30) et les surcharges pondérales (25 < IMC < 30) peuvent avoir plusieurs origines : elles peuvent survenir à la suite d'une dérégulation de la prise de nourriture, d'une dérégulation hormonale ou encore à la suite de l'administration d'un traitement : un traitement antidiabétique de type II avec les sulfonylurées entraîne une prise de poids chez les patients. De même dans le diabète de type I (insulino-dépendant), l'insulinothérapie est également une source de prise de poids corporel chez les malades (In

Progress in Obesity Research, 8<sup>th</sup> International Congress on Obesity, 1999, 739-746 ;  
Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

L'obésité et les surcharges pondérales sont des facteurs de risque bien établis pour les  
maladies cardiovasculaires : elles sont associées à une augmentation significative des  
risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non-insulino-dépendant car elles  
prédisposent à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et à l'apparition de maladies  
macrovasculaires (néphropathies, rétinopathies, angiopathies).

D'autres pathologies sont la conséquence de l'obésité ou de surcharges pondérales : on peut  
citer en particulier les calculs vésiculaires, les dysfonctions respiratoires, plusieurs formes  
de cancers et dans les cas d'obésité très sévère la mort prématurée (N. Engl. J. Med., 1995,  
333, 677-385 ; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

L'association selon l'invention permet d'obtenir une perte de poids qui même modérée  
réduit significativement tous les facteurs de risque associés à l'obésité (Int. J. Obes., 1997,  
21, 55-9 ; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).

L'association selon l'invention trouve donc son utilité dans le traitement et/ou la prévention  
de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index corporel supérieur à 25.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association  
entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant  
telle que définie précédemment en combinaison avec un ou plusieurs excipients  
pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus  
particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les  
comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les  
suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

En particulier, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant un  
composé de formule (I) telle que définie précédemment et un agent antioxydant comme le  
coenzyme Q<sub>10</sub> ou la vitamine E en combinaison avec un ou plusieurs excipients  
pharmaceutiquement acceptables.

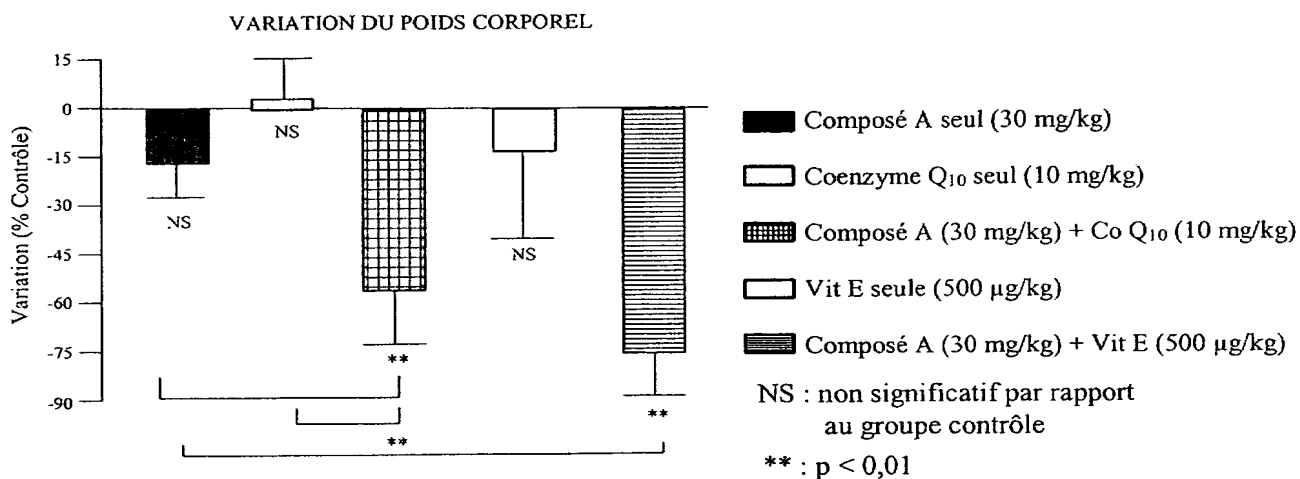
La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g de chaque composant de l'association par 24 heures en une ou plusieurs prises.

- 5 Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

### **EXEMPLE A : Variation du poids corporel**

Des souris mâles C57 Black 6 ob/ob de 8 à 12 semaines ont été utilisées. Après mise en quarantaine d'une semaine, elles ont été pesées puis randomisées en fonction de leur poids, et 6 groupes homogènes (poids de départ non significativement différent) ont été formés. Après avoir été pesées, les différentes molécules à tester sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 7 jours. Les molécules sont injectées dans une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H<sub>2</sub>O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous les jours et le poids obtenu après 7 jours de traitement est relevé.

- 10 Après avoir été pesées, les différentes molécules à tester sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 7 jours. Les molécules sont injectées dans une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H<sub>2</sub>O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous les jours et le poids obtenu après 7 jours de traitement est relevé.
- 15 Les résultats obtenus avec l'association 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzoylthiazol-3(2H)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle (composé A) + coenzyme Q<sub>10</sub> et 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzoylthiazol-3(2H)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle (composé A) + vitamine E sont reportés ci-dessous et sont exprimés en pourcentage de variation du poids par rapport au contrôle correspondant à des souris traitées pendant 7 jours par le solvant d'injection :



Les résultats obtenus montrent clairement :

- que l'association permet de réduire significativement le poids des souris obèses,
- qu'il existe une synergie entre les 2 composants de l'association, la perte de poids constatée étant bien supérieure avec l'association qu'avec chaque composant administré seul.

5

### **EXEMPLE B : Composition pharmaceutique**

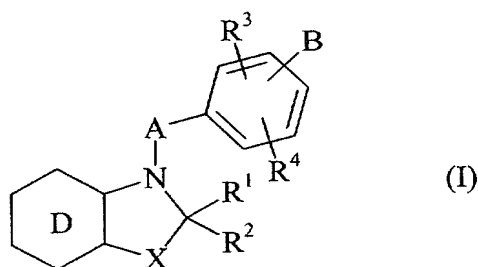
100 comprimés dosés à 30 mg de 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzoylthiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl} malonate de diméthyle et 10 mg de coenzyme Q<sub>10</sub>

2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzoylthiazol-3(2 <i>H</i> )-yl)éthoxy]benzyl}	
10	malonate de diméthyle .....3 g
	Coenzyme Q <sub>10</sub> .....1 g
	Amidon de blé .....20 g
	Amidon de maïs .....20 g
	Lactose .....30 g
15	Stéarate de magnésium.....2 g
	Silice.....1 g
	Hydroxypropylcellulose .....2 g

REVENDICATIONS

1. Association contenant un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant.

2. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique est un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $\text{CH}_2$  ou  $\text{CH}$  (dans lequel  $\text{R}^2$  forme avec  $\text{R}^2$  une liaison supplémentaire),
- $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié ou dialkylamino ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) linéaire ou ramifié,
- ou  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino,  $\text{R}^2$  pouvant de plus former avec  $\text{R}^2$  une liaison supplémentaire,
- A représente une chaîne alkylène ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) dont un groupement  $\text{CH}_2$  peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement  $\text{NR}_a$  (où  $\text{R}_a$



représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou par un groupement phénylène ou naphtylène,

- B représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués par un groupement R<sup>5</sup>,

par un groupement de formule (II) :  $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ \text{R}^6 \end{array}$  (II) , ou par un groupement de

formule (III) :  $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ \text{R}^6 \end{array}$  (III) ,

dans lesquels :

la représentation  $\text{---}$  signifie que la liaison est simple ou double,

– R<sup>5</sup> représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{C} - \text{Z}' \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array}$  dans lequel Z représente un atome de soufre

ou d'oxygène et Z' représente un groupement OR ou NRR',

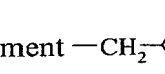
– et R<sup>6</sup> représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{C} - \text{Z}'' \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array}$  dans lequel Z'' représente un groupement Z' ou R,

(où R et R', identiques ou différents, représentent un groupement R'' ou -C(Me)<sub>2</sub>COOR'' où R'' représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cycloalkyl(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié),

- R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou NRR' (où R et R' sont tels que définis précédemment), ou R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

- D représente :  
 un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement  $\text{CH}^{\text{R}^2}$  tel que défini précédemment,  
 ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique,  
 ces noyaux étant non substitués ou substitués par 1 à 3 groupements, identiques ou  
 différents, choisis parmi R, OR,  $\text{S(O)}_n\text{R}$ ,  $\text{C(Z)R}$ ,  $\text{—CH}^{\text{OR}}\text{—R'}$ ,  $\text{C(Z)OR}$ ,  $\text{NRR'}$ ,  $\text{C(Z)NRR'}$ ,  
 $\text{—C}^{\text{R}}\text{=N—OR'}$ ,  $\text{—N}^{\text{R}}\text{—C(Z)R'}$ ,  $\text{—N}^{\text{R}}\text{—C(Z)OR'}$  (où R, R' et Z sont tels que définis  
 précédemment et n vaut 0, 1 ou 2), cyano, nitro ou atomes d'halogène,

étant entendu que :

- \* lorsque A représente un groupement  $\text{CH}_2$ , B ne peut représenter un groupement alkyle ( $\text{C}_1\text{—C}_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un groupement  $\text{—C}^{\text{Z}}\text{—NRR'}$ ,
- 10 \* lorsque les groupements A et B sont en ortho l'un par rapport à l'autre sur le noyau benzénique qui les porte, B ne peut représenter un groupement alkényle ( $\text{C}_2\text{—C}_6$ ) linéaire ou ramifié substitué par un groupement  $\text{—C}^{\text{O}}\text{—Z'}$ ,
- \* lorsque A représente un groupement  $\text{—CH}_2\text{—}$    $\text{—}$ , B ne peut représenter un groupement  $\text{—CH}_2\text{—COOH}$ ,
- 15 \* par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,
- \* par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,
- 20

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, carboxy, formyle,  $NR_bR_c$  (dans lequel  $R_b$  et  $R_c$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano,  $O-C(Me)_2COOR''$  (où  $R''$  est tel que défini précédemment), ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

3. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique est le 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle, ses énantiomères et diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

4. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est le coenzyme  $Q_{10}$ .

5. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est la vitamine E.

6. Association selon la revendication 1 qui est le 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle et le coenzyme  $Q_{10}$ .

7. Association selon la revendication 1 qui est le 2-{4-[2-(6-benzoyl-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]benzyl}malonate de diméthyle et la vitamine E.

8. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique en association avec un agent antioxydant selon l'une des revendications 1 à 7 seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité.

10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		26948-OX	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0212648	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS Cedex 16 (France)	
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CASTEILLA	
Prénoms		Louis	
Adresse	Rue	46, avenue des Troubadours	
	Code postal et ville	31750	ESCALQUENS (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PENICAUD	
Prénoms		Luc	
Adresse	Rue	32, rue de Puymaurin	
	Code postal et ville	31400	TOULOUSE (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BERTHELOT	
Prénoms		Pascal	
Adresse	Rue	12, Mail du Bon Pêcheur	
	Code postal et ville	59320	HAUBOURDIN (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 11 octobre 2002 C. KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235\*02

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		26948-OX	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0212648	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS Cedex 16 (France)	
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DACQUET	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	5, rue des Dardanelles	
	Code postal et ville	75017	PARIS (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du Parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (FR)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 11 octobre 2002 C. KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.